

## **Anexo I - GUÍA PARA MÉDICOS / DEAR DOCTOR**

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de ORNATE<sup>®</sup> y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos de Eltrombopag.

Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

### **INDICACIONES**

ORNATE<sup>®</sup> está indicado en pacientes de más de 1 año de edad con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

ORNATE<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima.

ORNATE<sup>®</sup> está indicado en pacientes adultos con anemia aplásica grave (AAG) adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados y que no son candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Trombocitopenia inmune (idiopática) crónica**

Administrar la menor dosis de Eltrombopag necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas mayor o igual a 50.000/mcl, necesario para reducir el riesgo de sangrado. La dosis se ajustará en función de la respuesta del recuento de plaquetas. No se debe administrar Eltrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En los estudios clínicos el recuento de plaquetas se incrementó habitualmente entre 1 a 2 semanas después del comienzo del tratamiento con Eltrombopag y disminuyó entre 1 a 2 semanas después de su suspensión.

#### ***Régimen de dosis inicial***

##### ***Pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años de edad***

La dosis inicial recomendada de Eltrombopag es de 50 mg una vez al día, excepto en pacientes con ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses) o con insuficiencia hepática de leve a severa (Child-Pugh A, B, C).

En los pacientes con PTI de ascendencia asiática, la dosis inicial de Eltrombopag debe ser de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con PTI e insuficiencia hepática de leve a severa (Child-Pugh A, B, C), la dosis inicial de Eltrombopag debe ser de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con PTI de ascendencia asiática e insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B, C), considerar iniciar Eltrombopag a una dosis reducida de 12,5 mg una vez por día.

##### ***Población pediátrica de 1 a 5 años de edad***

La dosis inicial recomendada de Eltrombopag es de 25 mg una vez al día.

#### **Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica**

#### ***Régimen de dosis inicial***

La dosis inicial recomendada de Eltrombopag es de 25 mg una vez al día. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con hepatitis C crónica de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses) o en pacientes con insuficiencia hepática leve.

#### **Anemia aplásica grave**

#### ***Régimen de dosis inicial***

La dosis inicial recomendada de Eltrombopag es de 50 mg una vez por día. En los pacientes con anemia aplásica grave con ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses) o aquellos pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh A,

B, C) la dosis inicial de Eltrombopag debe ser de 25 mg una vez al día. Si el paciente presenta una anomalía citogenética en el cromosoma 7 no se debe iniciar tratamiento.

#### **Modo de administración**

Los comprimidos de ORNATE<sup>®</sup> se deben tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de productos como antiácidos, derivados lácteos (u otros alimentos que contengan calcio), o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes ej. hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc).

Los comprimidos recubiertos de ORNATE<sup>®</sup> no deben partirse, masticarse ni triturarse para mezclarlos con líquidos o alimentos.

En pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica y con enfermedad hepática avanzada, definidos como aquellos con niveles bajos de albúmina  $\leq 3,5$  g/l o con puntuación en la escala model for end stage liver disease (MELD, por sus siglas en inglés)  $\geq 10$ , existe un mayor riesgo de presentar reacciones adversas incluyendo descompensación hepática mortal y acontecimientos tromboembólicos, cuando reciben tratamiento con Eltrombopag en combinación con un tratamiento basado en interferón. Además, en este tipo de pacientes los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta viral sostenida (RVS) frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina  $\leq 3,5$  g/l) comparado con el conjunto global. En estos pacientes, el tratamiento con Eltrombopag sólo debe ser iniciado por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con hepatitis C crónica avanzada y solamente cuando el riesgo de trombocitopenia o el mantenimiento del tratamiento antiviral precisen de intervención. Si el tratamiento está indicado clínicamente, se requiere una estrecha monitorización de los pacientes.

#### **TOXICIDAD HEPATICA**

#### **Características farmacológicas / propiedades**

##### *Insuficiencia hepática*

Se ha estudiado la farmacocinética de Eltrombopag tras la administración en adultos con insuficiencia hepática. Se comparó la administración de una dosis única de 50 mg de Eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa con la administración en sujetos con función hepática normal. El grado de insuficiencia hepática se basó en el puntaje Child-Pugh. El ABC (0-inf) de Eltrombopag en plasma aumentó un 41% en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). El ABC (0-inf) de Eltrombopag en plasma fue aproximadamente un 80 a 93% mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y severa (Child-Pugh Clase C). Se observó una variabilidad considerable y una superposición notable de la exposición entre los pacientes con disfunción hepática y los sujetos sanos. No se midieron las concentraciones de Eltrombopag no unido a proteínas (Eltrombopag activo).

La influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Eltrombopag tras la administración de dosis repetidas fue evaluada usando un análisis farmacocinético poblacional en 28 adultos sanos y 714 pacientes con enfermedad hepática crónica (673 pacientes con hepatitis C crónica y 41 pacientes con enfermedad hepática crónica de otra etiología). De los 714 pacientes, 642 presentaban insuficiencia hepática leve, 67 insuficiencia hepática moderada y 2 insuficiencia hepática grave. Los pacientes con insuficiencia hepática leve presentaron valores superiores de ABC (0-t) de aproximadamente el 111% (IC 95%: 45% al 283%) en comparación con voluntarios sanos, mientras que los pacientes con insuficiencia hepática moderada presentaron valores superiores de ABC (0-t) de aproximadamente el 183% (IC 95%: 90% al 459%) en comparación con voluntarios sanos. Por lo tanto, en los pacientes con PTI e insuficiencia hepática (escala Child-Pugh  $\geq 5$ ) el tratamiento con Eltrombopag debe administrarse con precaución y con una estrecha supervisión.

En pacientes con hepatitis C crónica, se debe iniciar el tratamiento con Eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día.

#### **Posología / dosificación y modo de administración**

##### ***Trombocitopenia inmune (idiopática) crónica***

#### *Régimen de dosis inicial*

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años de edad con PTI e insuficiencia hepática de leve a severa (Child-Pugh A, B, C), la dosis inicial de Eltrombopag debe ser de 25 mg una vez al día.

En los pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años de edad con PTI de ascendencia asiática e insuficiencia hepática (Child-Pugh A, B, C), considerar iniciar Eltrombopag a una dosis reducida de 12,5 mg una vez por día.

#### ***Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica***

##### *Régimen de dosis inicial*

La dosis inicial recomendada de Eltrombopag es de 25 mg una vez al día. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con hepatitis C crónica e insuficiencia hepática leve.

#### ***Anemia aplásica grave***

##### *Régimen de dosis inicial*

La dosis inicial recomendada de Eltrombopag es de 50 mg una vez por día. En los pacientes con anemia aplásica grave e insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh A, B, C) la dosis inicial de Eltrombopag debe ser de 25 mg una vez al día.

#### ***Poblaciones especiales***

##### *Insuficiencia hepática*

No se debe utilizar Eltrombopag en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (escala Child-Pugh  $\geq 5$ ) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno la administración de Eltrombopag debe realizarse con precaución y con una estrecha supervisión.

Si se considera imprescindible utilizar Eltrombopag en pacientes con PTI e insuficiencia hepática, la dosis inicial debe ser de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento, se debe observar un período de 3 semanas desde el inicio del tratamiento para poder realizar incrementos de la dosis de Eltrombopag.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (escala Child-Pugh  $\leq 6$ ). Los pacientes con hepatitis C crónica o con anemia aplásica grave y con insuficiencia hepática, deben iniciar el tratamiento con Eltrombopag a dosis de 25 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe observar un período de 2 semanas desde el inicio del tratamiento con Eltrombopag para poder realizar incrementos de la dosis.

Existe mayor riesgo de tener reacciones adversas incluyendo descompensación hepática y acontecimientos tromboembólicos, en pacientes trombocitopénicos con enfermedad hepática avanzada tratados con Eltrombopag en la preparación de un procedimiento quirúrgico invasivo y en pacientes con hepatitis C crónica que estén recibiendo tratamiento antiviral.

#### ***Advertencias y precauciones***

##### *Riesgo de hepatotoxicidad*

Eltrombopag puede causar anomalías en la función hepática y hepatotoxicidad severa, que podría amenazar la vida. En los ensayos clínicos controlados con Eltrombopag en PTI crónica, se observaron aumentos en los niveles de ALT, AST y bilirrubina.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con PTI crónica se observó elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes tratados con Eltrombopag y en el 4% de los pacientes con placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 6 a 17 años) con PTI crónica se observaron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  veces el límite superior normal (LSN) en el 4,7% de los pacientes tratados con Eltrombopag y en el 0% de los pacientes con placebo.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica se notificaron valores de ALT o AST  $\geq 3$  x LSN en el 34% de los pacientes tratados con Eltrombopag y en el 38% de los pacientes con placebo. La administración de Eltrombopag en combinación con interferón pegilado/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total  $\geq 1,5$  x LSN en el 76% de los pacientes tratados con Eltrombopag y en el 50% de los pacientes con placebo.

En un estudio en pacientes con anemia aplásica grave refractaria a la monoterapia, se reportaron valores de ALT o AST  $>3$  x LSN concurrente con un valor de bilirrubina (indirecta) total  $> 1,5$  x LSN en un 5% de los pacientes. Se registró un valor de bilirrubina total  $>1,5$  x LSN en un 14% de los pacientes. Se han identificado casos aislados de injuria hepática severa en estudios clínicos. Las elevaciones de los valores hepáticos de laboratorio ocurrieron aproximadamente tres meses después de la iniciación del tratamiento con Eltrombopag. En todos los casos, los eventos se resolvieron luego de la discontinuación del tratamiento. No se han identificado casos en los estudios clínicos de anemia aplásica grave refractaria; sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación fue limitado. Como la máxima dosis autorizada es provista a los pacientes en la indicación de anemia aplásica grave (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, es esperable la injuria hepática inducida por el fármaco en esta población de pacientes.

Se deben medir las concentraciones séricas de las enzimas ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Eltrombopag, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. Eltrombopag inhibe a la enzima UDP-glucuronosil transferasa (UGT) 1<sup>a</sup>1 y al polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta.

Si los niveles de bilirrubina son elevados, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas hepáticas en suero es necesario repetir los análisis entre los 3 a 5 días siguientes. Si se confirman las anomalías, se deben hacer pruebas de función hepática en suero una vez por semana hasta que los resultados se normalicen, se establezcan o vuelvan a los valores iniciales. Se debe discontinuar el tratamiento con Eltrombopag si los niveles de ALT aumentan ( $\geq 3$  x LSN en pacientes con función hepática normal o  $\geq 3$  x valor inicial o  $> 5$  x LSN, el que sea más bajo, en pacientes con elevaciones de las transaminasas en tratamientos previos) y si el aumento cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- es progresivo, o
- persistente durante al menos 4 semanas, o
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o
- se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o evidencia de descompensación hepática.

Si se considera que el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con Eltrombopag supera el riesgo de hepatotoxicidad, entonces reintroducir Eltrombopag cuidadosamente y realizar las pruebas hepáticas en suero una vez por semana durante la fase de ajuste de la dosis. Puede ocurrir hepatotoxicidad si Eltrombopag es reiniciado. Si las anomalías de las pruebas hepáticas persisten, se agravan o se repiten, entonces discontinuar Eltrombopag de forma permanente.

Se debe tener precaución cuando se administre Eltrombopag en pacientes con enfermedad hepática. En pacientes con PTI o con anemia aplásica grave y disfunción hepática, se debe utilizar una dosis inicial de Eltrombopag menor. Cuando se administre Eltrombopag en pacientes con insuficiencia hepática se debe llevar a cabo una estrecha monitorización.

#### *Descompensación hepática (administración junto con interferón)*

Se deben monitorizar a los pacientes con niveles de albúmina bajos ( $\leq 35$  g/L) o puntuación en la escala MELD  $\geq 10$  en situación basal.

Los pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal, cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En dos estudios clínicos controlados en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica, la descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) se notificó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Eltrombopag (11%) en comparación con la rama placebo (6%). En pacientes con hipoalbuminemia ( $\leq 3,5$  g/dl) o con una puntuación inicial  $\geq 10$  en la escala de MELD, el riesgo de descompensación hepática fue tres veces mayor, con un mayor riesgo de acontecimientos adversos mortales en comparación con aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Además, en este tipo de pacientes los beneficios del tratamiento en términos del porcentaje de pacientes que alcanzan una

Respuesta Viral Sostenida (RVS) frente a placebo, fue modesto (especialmente en aquellos con un nivel basal de albúmina  $\leq 3,5$  g/dl) comparado con el conjunto global. Sólo se debe administrar

Eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitorizados con el fin de identificar signos y síntomas de descompensación hepática. Se deben consultar los criterios de suspensión del tratamiento en la información de prescripción del interferón. En caso de suspender el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con Eltrombopag.

### **Reacciones adversas**

*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

#### Descompensación hepática (uso de Eltrombopag en combinación con interferón)

Los pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis, pueden presentar riesgo de descompensación hepática cuando reciben tratamiento con interferón alfa. En los 2 estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica, se notificó descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, peritonitis bacteriana espontánea) con mayor frecuencia en el brazo de Eltrombopag (11%) que en el brazo de placebo (6%). En los pacientes con niveles bajos de albúmina ( $\leq 3,5$  g/dl) o puntuación en la escala MELD  $\geq 10$  en situación basal, el riesgo de descompensación hepática y el incremento del riesgo de tener un acontecimiento adverso mortal fue tres veces mayor comparado con aquellos pacientes que presentaron enfermedad hepática menos avanzada. Sólo se debe administrar Eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes con estas características deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de descompensación hepática.

### **EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS**

#### **Advertencias y precauciones**

*Complicaciones trombóticas / tromboembólicas*

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con PTI se han observado eventos tromboembólicos (ETE) con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (por ejemplo, factor V de Leiden, deficiencia de antitrombina III [ATIII], síndrome antifosfolípido, enfermedad hepática crónica, edad avanzada, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, neoplasias, uso de anticonceptivos y terapia hormonal sustitutiva, cirugía / traumatismo, obesidad, tabaquismo), la administración de Eltrombopag debe hacerse con precaución. Se debe realizar un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Eltrombopag. En pacientes con riesgo de tener acontecimientos tromboembólicos de cualquier etiología, se debe considerar el balance riesgo/beneficio.

En los estudios en adultos con PTI se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos eventos consistieron en: embolia (incluida embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No fueron identificados casos de ETE en pacientes con anemia aplásica grave refractaria; sin embargo, el número de pacientes expuestos en esta indicación terapéutica fue limitado. Como la máxima dosis autorizada es provista a los pacientes en la indicación de anemia aplásica grave (150 mg/día) y debido a la naturaleza de la reacción, son esperables casos de ETE por el fármaco en esta población de pacientes.

No se debe utilizar Eltrombopag en pacientes con PTI e insuficiencia hepática (escala Child-Pugh  $\geq 5$ ) a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo identificado de trombosis venosa portal.

Cuando el tratamiento se considere oportuno la administración de Eltrombopag debe realizarse con precaución y con una estrecha supervisión.

En estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica que recibieron tratamiento basado en interferón, 38 de los 955 sujetos (4%) tratados con Eltrombopag y 6 de los 484 sujetos (1%) del grupo placebo experimentaron ETE. Se notificaron complicaciones trombóticas/tromboembólicas incluyendo acontecimientos venosos y arteriales. La mayoría de los ETE no fueron importantes y se resolvieron al final del estudio. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2% de los pacientes tratados con Eltrombopag frente a < 1% de los que recibieron placebo). No se ha observado una relación temporal específica entre el inicio del tratamiento y la aparición del ETE. En los pacientes con niveles bajos de albúmina ( $\leq 3,5$  g/dl) o puntuación en la escala MELD  $\geq 10$ , el riesgo de ETE fue dos veces mayor que en pacientes con niveles altos de albúmina. En los pacientes de  $\geq 60$  años, el riesgo de ETE fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes. Sólo se debe administrar Eltrombopag en estos pacientes, tras evaluar cuidadosamente los beneficios esperados del tratamiento en comparación con los riesgos. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para identificar signos y síntomas de ETE.

Se ha identificado que el riesgo de tener ETE es mayor en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica que fueron tratados con 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante dos semanas, sometidos a procedimientos invasivos programados. Seis de los 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron Eltrombopag presentaron ETE (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 sujetos (1%) en el grupo placebo presentaron ETE (uno en el sistema venoso portal y el otro infarto de miocardio). Cinco de los 6 pacientes tratados con Eltrombopag presentaron complicaciones trombóticas con recuentos plaquetarios  $> 200.000/\text{mcl}$  en los 30 días posteriores a la última dosis de Eltrombopag. Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con enfermedad hepática crónica, que se estén preparando para un procedimiento quirúrgico invasivo.

### **Reacciones adversas**

*Descripción de reacciones adversas seleccionadas:*

#### Eventos trombóticos/tromboembólicos (ETE)

En 3 ensayos clínicos controlados y 2 no controlados, entre los pacientes adultos con PTI crónica que recibieron Eltrombopag (n=446), 17 sujetos experimentaron un total de 19 ETE, que incluyeron (en orden decreciente de aparición) trombosis venosa profunda (n=6), embolia pulmonar (n=6), infarto agudo de miocardio (n=2), infarto cerebral (n=2) y embolia (n=1).

En un estudio controlado con placebo, tras dos semanas de tratamiento para la preparación de un procedimiento invasivo, 6 de los 143 (4%) pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que recibieron Eltrombopag presentaron 7 ETE en el sistema venoso portal y 2 de los 145 (1%) sujetos en el grupo de placebo presentaron 3 ETE. Cinco de los 6 pacientes tratados con Eltrombopag presentaron ETE con un recuento de plaquetas  $> 200.000/\text{mcl}$ . No se identificaron factores de riesgo específicos en los sujetos que presentaron ETE, con la excepción de recuentos de plaquetas  $\geq 200.000/\text{mcl}$ .

En los estudios controlados en pacientes trombocitopénicos con hepatitis C crónica, 38 de los 955 sujetos (4%) tratados con Eltrombopag experimentaron un ETE, y 6 de los 484 sujetos (1%) en el grupo de placebo experimentaron ETE. El ETE más común en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (2% de los pacientes tratados con Eltrombopag versus < 1% tratados con placebo). En los pacientes con niveles bajos de albúmina ( $\leq 3,5$  g/dl) o puntuación en la escala MELD  $\geq 10$ , el riesgo de ETE fue dos veces mayor que en pacientes con niveles más altos de albúmina. En los pacientes de  $\geq 60$  años el riesgo de ETE fue dos veces mayor en comparación con pacientes más jóvenes.

### **APARICIÓN DE TROMBOCITOPENIA POST TRATAMIENTO**

#### **Advertencias y precauciones**

*Hemorragia tras la interrupción del tratamiento con Eltrombopag*

Después de interrumpir el tratamiento con Eltrombopag, es probable que la trombocitopenia reaparezca. En la mayoría de los pacientes, tras la interrupción del tratamiento con Eltrombopag, el recuento de plaquetas vuelve a niveles basales a las 2 semanas, lo que aumenta el riesgo de hemorragia, llegando en algunos casos a producirse la misma. Este riesgo es mayor si el tratamiento con Eltrombopag se interrumpe en presencia de tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Si se interrumpe el tratamiento con Eltrombopag, se recomienda que el tratamiento para la PTI se reinicie de acuerdo a las guías actuales de tratamiento. La asistencia médica adicional puede incluir la interrupción del tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario, la reversión de la anticoagulación, o el tratamiento complementario con plaquetas. Tras la interrupción del tratamiento con Eltrombopag, se debe hacer un seguimiento semanal, durante 4 semanas, del recuento de plaquetas.

En los ensayos clínicos en hepatitis C crónica, tras la suspensión del tratamiento de interferón pegilado, ribavirina y Eltrombopag, se ha notificado una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal incluyendo casos graves y mortales. Después de suspender el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados para identificar cualquier signo o síntoma de hemorragia gastrointestinal.

### **Reacciones adversas**

#### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

#### Trombocitopenia tras la interrupción del tratamiento

En los 3 estudios clínicos controlados en PTI, después de la interrupción del tratamiento se observaron disminuciones transitorias del recuento de plaquetas a niveles inferiores a los basales, en un 8% en el grupo de Eltrombopag y un 8% en el grupo de placebo.

Usted debe notificar al laboratorio Bioprofarma Bago S.A. cualquier efecto adverso durante el tratamiento con ORNATE® (Eltrombopag).

Teléfono: (011) 4016-6200 (int 139)

[farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)

#### **ANMAT**

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar a la ANMAT (0800-333-1234) o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>